

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допущен к защите

Заведующий кафедрой

_____ Ниаури Д.А.

«__» _____ 20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему: Оценка экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в
эндометриоидных гетеротопиях

Выполнила:

студентка 601 группы

Артёменко Вероника Андреевна

Научный руководитель:

к.м.н. Молотков Арсений Сергеевич

Санкт-Петербург

2018 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Актуальность проблемы.....	5
Цель и задачи исследования	6
Глава I. Обзор литературы.....	7
1.1. Основные теории патогенеза эндометриоза.....	7
1.2. Пролактин, его синтез, секреция и регуляция.....	10
1.3. Уровень пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом и связь с бесплодием.....	12
1.4. Уровень пролактина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом.....	13
1.5. Рецепторы пролактина и дофамина в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях.....	14
1.6. Агонисты дофамина как перспективное направление в лечении эндометриоза... ..	15
Глава II. Материалы и методы.....	19
2.1. Материалы исследования.....	19
2.2. Методы исследования.....	20
Глава III. Результаты исследования.....	21
3.1. Общая характеристика исследуемых женщин.....	21
3.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий пациенток основной и контрольной групп.....	26
3.2.1. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов пролактина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и группы контроля.....	26

3.2.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов дофамина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и группы контроля.....	33
Заключение.....	42
Выводы.....	44
Список литературы.....	45

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ЛГ – лютеинизирующий гормон

НГЭ – наружный генитальный эндометриоз

ОПЭ – относительная площадь экспрессии

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Эндометриоз – это распространенное мультифакторное воспалительное заболевание, определяющееся как присутствие морфологически сходной с эндометрием ткани за пределами полости матки [54]. Эндометриоз встречается примерно у 10-15% женщин репродуктивного возраста, при этом общее число страдающих составляет 176 миллионов во всем мире [22]. Эндометриоз может проявляться разнообразными симптомами, но часто включает дисменорею, диспареунию, тазовые боли, кровотечения и хроническую усталость [45].

Данная проблема актуальна также ввиду того, что эндометриоз в 30-60% ассоциируется с бесплодием [22]. У женщин с тазовой болью, частота эндометриоза составляет от 12-32%, тогда как 25-50% бесплодных женщин имеют эндометриоз [22].

Современное лечение эндометриоза состоит из хирургического удаления эндометриоидных очагов и/или гормональной терапии, направленной на создание гипоестрогении (агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы) [6]. К сожалению, успех лечения часто ограничен, и рецидив заболевания достаточно распространен [10]. Поэтому, до сих пор идет поиск новых звеньев патогенеза эндометриоза, на которые можно было бы повлиять при лечении. Это связано с тем, что использование имеющихся медикаментозных методик не может гарантировать полное выздоровление женщины, а также имеет ряд побочных эффектов.

Пролактин – пептидный гормон передней доли гипофиза, имеющий ряд функций в организме [3]. В том числе, пролактин способствует неоангиогенезу эндометриоидных гетеротопий [6]. Дофамин, в свою очередь, контролирует выработку пролактина [9].

В настоящее время активно обсуждается роль пролактина и дофамина в патогенезе наружного генитального эндометриоза, а также

возможность применения агонистов дофамина в терапии заболевания. Известно, что рецепторы пролактина и дофамина есть во многих органах и тканях [6], однако до сих пор не изучен уровень экспрессии в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях больных эндометриозом в зависимости от стадии заболевания и в сравнении с уровнем экспрессии в эндометрии и брюшине здоровых женщин.

Цели и задачи исследования

Целью исследования явилась оценка экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометриоидных гетеротопиях у женщин с НГЭ.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности гинекологического и соматического анамнеза у женщин с НГЭ.
2. Определить показатели экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях у женщин с НГЭ и в эндометрии и биоптатах брюшины здоровых женщин.
3. Сравнить показатели экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометрии женщин с НГЭ и здоровых женщин.
4. Сравнить показатели экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин с НГЭ и эндометрии здоровых женщин.
5. Сравнить показатели экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин с НГЭ и в брюшине здоровых женщин.
6. Определить возможную связь между показателями экспрессии рецепторов и степенью распространения НГЭ.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные теории патогенеза эндометриоза

Несмотря на распространенность заболевания и тщательное его изучение, до сих пор нет единой теории, которая бы могла полностью объяснить причины и патогенетический механизм развития эндометриоза.

Выделяют следующие классические теории патогенеза эндометриоза:

1) Имплантационная теория, или теория ретроградных менструаций. Является самой распространенной концепцией, предложенной J. Sampson в 1927 г. Согласно данной теории, эндометриозные очаги формируются в результате ретроградного заброса клеток эндометрия через маточные трубы в брюшную полость во время менструации. Эндометриозные клетки обладают свойством адгезии к поверхности брюшины, которая впоследствии сменяется инвазией. Последним этапом является васкуляризация сформировавшегося эндометриозного очага. Данная теория также подтверждается тем, что женщины, страдающие эндометриозом, имеют больший объем забрасываемой крови во время менструаций по сравнению с контрольной группой. [5;52;60]

2) Теория целомической метаплазии.

Впервые была предложена R. Mayer, впоследствии поддержана Ferguson et al. Данная теория подразумевает трансформацию мезотелия брюшины в эндометрий путем метаплазии, в результате чего образуются эндометриоподобные железы и строма. Однако, точные воспалительные индукторы метаплазии пока не обнаружены. [5;52;60]

3) Дизонтогенетическая теория.

Данная теория предполагает развитие эндометриозных очагов из остатков мюллеровых протоков. В подтверждении этой теории существуют данные о сочетании эндометриоза с полной перегородкой матки, двурогой маткой [5].

4) Неопластическая теория.

Известно, что эндометриоидные очаги обладают некоторыми свойствами опухолевых клеток, а именно: собственной продукцией факторов роста, резистентностью к апоптозу, устойчивым ангиогенезом, инактивацией генов-супрессоров опухолей, аномалиями в ДНК-репарирующих ферментах. Эти данные говорят о том, что эндометриоз является неопластическим процессом с возможностью злокачественной трансформации. [5;52;59;60]

На сегодняшний день известно, что ни одна из классических теорий не смогла установить окончательный патогенетический механизм эндометриоза. Как результат, в недавних исследованиях была показана роль других факторов в развитии эндометриоидных очагов.

Важное место в патогенезе эндометриоза занимают гормональные нарушения. В перитонеальной жидкости у здоровых женщин обнаруживается высокая концентрация прогестерона, что может препятствовать выживанию, имплантации и пролиферации клеток эндометрия [5]. У женщин, страдающих эндометриозом, концентрация прогестерона в перитонеальной жидкости снижена [5;60].

Эндометриоз является эстроген-зависимым заболеванием, что доказывается повышенным количеством андростенодиона в эндометриоидных очагах, приводящего к усилению синтеза эстрогена. Эктопические эндометриоидные очаги экспрессируют рецепторы эстрогена, именно поэтому они чувствительны к эстрогеновой стимуляции. [5;12]

Недавние исследования показали роль оксидативного стресса в развитии эндометриоза. Оксидативный стресс определяется как дисбаланс между свободными радикалами кислорода и антиоксидантами. Свободные радикалы кислорода – активные молекулы, образующиеся в процессе метаболизма кислорода, являются медиаторами воспаления, способствующими клеточной пролиферации и оказывающими пагубное

воздействие на клетки. Макрофаги, эритроциты и апоптическая эндометриодная ткань, попадающие в брюшную полость посредством ретроградных менструаций, являются индукторами оксидативного стресса. Следовательно, при эндометриозе возможна перитонеальная продукция активных форм кислорода. Высвобождение провоспалительных цитокинов вызывает воспаление, приводящее к активации лимфоцитов и макрофагов, также продуцирующих цитокины [29]. Активированные макрофаги играют важную роль в гибели эритроцитов; при разрушении эритроцитов высвобождаются прооксидантные и провоспалительные факторы, такие как гем и железо, вовлеченные в формирование активных форм кислорода. [12;55;29]

Многочисленные исследования показывают наличие иммунной дисрегуляции у пациенток с разной степенью распространенности эндометриоза. Сбой в местном иммунитете может приводить к нарушению распознавания и разрушения эктопического эндометрия в брюшной полости, что ведет к имплантации и росту эндометриодных клеток [52]. У женщин с эндометриозом отмечают более высокие концентрации активированных макрофагов, сниженный клеточный иммунитет и недостаточную функцию NK-клеток [57]. Также у пациенток были зарегистрированы высокие уровни интерлейкинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 перитонеальной жидкости наряду с другими провоспалительными цитокинами по сравнению с контролем [35]. Цитокины и факторы роста индуцируют клеточную пролиферацию и ангиогенез, что способствует имплантации и росту эндометриодных гетеротопий [5;12;55].

Существуют данные о роли генетических факторов в развитии заболевания. Впервые идея о возможной генетической природе эндометриоза была предложена Frey [24]. Впоследствии было проведено исследование R. Hadfield и соавторов с включением монозиготных близнецов, показывающее наличие генетической предрасположенности к эндометриозу [30]. Известно, что риск развития данного заболевания в

шесть раз выше среди женщин, имеющих родственников первой степени родства с тяжелым эндометриозом в сравнении с здоровыми родственниками [12].

Матриксные металлопротеиназы – это группа ферментов, которые разрушают экстрацеллюлярный матрикс. Данные ферменты участвуют в изменениях эндометрия в течение менструального цикла, при этом большая экспрессия наблюдается в пролиферативную фазу и меньшая – в секреторную фазу. Ввиду того, что ферменты играют ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса, матриксные металлопротеиназы способствуют инвазии эндометриоидных клеток в брюшину и развитию эндометриоидных очагов. [12;25]

Таким образом, существует множество теорий патогенеза эндометриоза, каждая из которых в той или иной степени разъясняет возможные механизмы и причины формирования эктопических очагов эндометрия. Однако, современная тенденция направлена на изучение условий, при которых возникают эндометриоидные гетеротопии и возможный поиск препаратов, способных остановить их развитие и рост.

1.2. Пролактин, его синтез, секреция и регуляция.

Пролактин – пептидный гормон передней доли гипофиза, по химической структуре близкий к молекулам плацентарного лактогена и соматотропина. Органом-мишенью пролактина является молочная железа, в которой под действием гормона осуществляется лактация, повышается секреция молозива, созревание зрелого молока, а также рост и развитие молочных желез. Также известно, что рецепторы пролактина обнаружены не только в молочных железах, но и в матке, яичниках, надпочечниках и печени [2]. Некоторые исследования свидетельствуют об обнаружении рецепторов пролактина в других органах, а именно в лёгких, сердце, печени, селезёнке, почках, поджелудочной железе и центральной нервной

системе, однако роль гормона в этих органах на сегодняшний день до конца не изучена [3;16].

Благодаря иммуногистохимическим методам исследования было установлено, что синтез пролактина происходит не только в гипофизе, но также в эндометрии, децидуальной оболочке, Т-лимфоцитах, тканях слизистой оболочки кишечника, злокачественных опухолей [1;7;23].

В регуляции секреции пролактина участвуют молекулы, снижающие выработку гормона (ГАМК, гонадотропин-ассоциированный пептид (ГАП), ацетилхолин, лейэнкефалин, соматостатин, кальцитонин), а также вещества, стимулирующие его секрецию (тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), серотонин, эстрогены, гистамин, окситоцин, ГнРГ, вазоинтестинальный пептид) [4]. Однако, наибольшую роль в регуляции синтеза пролактина играет дофамин, постоянно поступающий из гипоталамуса.

В передней доле гипофиза, на мембране клеток, секретирующих пролактин, находятся рецепторы к дофамину. На сегодняшний день известны пять подтипов рецепторов дофамина (D1, D2, D3, D4, D5) [33], которые принято объединять в два подсемейства – D1- и D2-подобные рецепторы. Такое деление обусловлено различными механизмами действия, а именно различное воздействие на аденилатциклазу. Рецепторы типа D1 стимулируют активность аденилатциклазы, рецепторы типа D2, в свою очередь, подавляет её активность [47]. Таким образом, посредством активации рецепторов типа D2 происходит снижение продукции цАМФ и торможение синтеза пролактина.

Более детальное изучение рецепторов дофамина позволило обнаружить наличие двух подтипов D2-рецепторов – а и в, которые различаются по степени подавления аденилатциклазы, что обуславливает гетерогенность ответных реакций, возникающих при применении препаратов-агонистов дофамина [44].

В литературе различают два вида гиперпролактинемии: физиологическую и патологическую. Некоторые физиологические состояния, такие, как сон, приём белковой пищи, беременность, лактация и стресс, способны повышать уровень пролактина [6;9]. Патологическая гиперпролактинемия является следствием анатомо-физиологических нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе. Примерами таких состояний являются пролактинома, гипотиреоз, цирроз печени, синдром поликистозных яичников [6;8].

1.3. Уровень пролактина в сыворотке крови больных эндометриозом и связь с бесплодием

Существуют данные, что у женщин с эндометриозом, страдающих от бесплодия, уровень пролактина в сыворотке крови повышен, а также существует положительная корреляция между бесплодием и гиперпролактинемией у женщин с эндометриозом [27]. Повышенный уровень пролактина провоцирует ановуляцию, так как предупреждает секрецию ЛГ и блокирует рецепторы эстрогена. Сниженная чувствительность рецепторов ЛГ в жёлтом теле и снижение продукции и секреции прогестерона приводит не только к ановуляции, но также к супрессии созревания фолликулов и жёлтого тела. Эти явления наблюдаются у женщин с различной стадией эндометриоза, страдающих от бесплодия [61]. В исследовании Muse K. et al. (2000) было показано повышение базального уровня пролактина в сыворотке крови у женщин с эндометриозом, страдающих от бесплодия, по сравнению с бесплодными женщинами без эндометриоза [46].

Некоторые авторы предполагают, что гиперпролактинемия является вторичной причиной бесплодия у пациенток с эндометриозом, и рекомендуют подавление уровней пролактина с целью лечения бесплодия [51]. При этом другие исследователи не обнаруживают значимой

корреляции между гиперпролактинемией и бесплодием при эндометриозе [11;38].

Как сказано выше, данные о связи гиперпролактинемии и бесплодии при эндометриозе весьма противоречивы. Однако, в одной из работ была показана значимая корреляция между уровнем пролактина и тяжестью эндометриоза. Так, I, II, III, IV стадиям эндометриоза соответствуют уровни пролактина 12,5 нг/мл, 16,5 нг/мл, 19,5 нг/мл, 28,5 нг/мл соответственно [36]. По данным Cunha-Filho J. et al. (2002) показатель пролактина в сыворотке крови более 20 нг/мл коррелирует со стадией I, II эндометриоза [18]. Те же авторы в своём следующем исследовании показали, что повышение уровня пролактина наблюдается у женщин с эндометриозом, страдающих от бесплодия, и отсутствует у бесплодных женщин без эндометриоза [19]. В исследовании Hayashi et al. описывается двукратное повышение уровня пролактина у бесплодных женщин с эндометриозом, что подтверждает теорию о вторичной природе бесплодия, связанной с гиперпролактинемией [32].

Таким образом, в литературе существуют свидетельства о наличии гиперпролактинемии у женщин с эндометриозом, страдающих от бесплодия. Однако, в связи с наличием также данных об отсутствии значимой корреляции между гиперпролактинемией и бесплодием при эндометриозе, необходимо дальнейшее изучение базальных значений пролактина в сыворотке крови у больных эндометриозом с целью подтвердить или опровергнуть данную теорию.

1.4. Уровень пролактина в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом

Хорошо известно, что объём перитонеальной жидкости у женщин репродуктивного возраста составляет 5 мл в ранней фолликулярной фазе цикла и возрастает до 20 мл в поздней фолликулярной и в лютеиновой фазах [17]. У пациенток с эндометриозом наблюдается повышенный объём

перитонеальной жидкости, в которой находятся макрофаги, лимфоциты, иммуноглобулины и повышенное содержание простагландинов, которые продуцируются в основном макрофагами, клетками воспаления и клетками эндометрия [6;9]. На основе этих данных можно предположить, что повышение уровня перитонеального пролактина связано с наличием эктопических очагов эндометрия. Однако, на сегодняшний день данных в литературе, подтверждающих эту гипотезу, недостаточно.

1.5. Рецепторы пролактина и дофамина в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях

Как показано выше, рецепторы пролактина имеются в эндометрии, децидуальной ткани, матке, яичниках. Пролактин в матке действует как аутоиммунный и паракринный фактор, который влияет на децидуализацию стромы и вызывает изменения в железистых клетках, участвует в процессах имплантации и плацентации [14;37].

В исследовании Novella-Maestre E. et al. (2010) показано, что рецепторы дофамина типа D2 присутствуют в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопиях. Было выявлено, что чем более активно выражено поражение, тем выше экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [49]. Наибольшая экспрессия дофаминовых рецепторов, в свою очередь, наблюдалась в менее активных очагах. Такой феномен объясняется тем, что при абляции дофаминэргических нервных волокон на моделях животных наблюдалась индукция ангиогенеза, увеличивалась плотность и проницаемость сосудов, а также рост опухоли [13].

Помимо этого, в исследовании Soares S. et al. (2012) на эксперименте с мышами было показано, что при отсутствии рецепторов дофамина типа D2 наблюдается повышенный ангиогенез и рост опухолей. В качестве механизма подавления ангиогенеза агонистами дофамина было предложено опосредованное через рецепторы дофамина типа D2 угнетение фосфорилирования рецептора к VEGF типа 2 (VEGFR2), последующее

изменение передачи внутриклеточных сигналов и непосредственное угнетение экспрессии как самого VEGF, так и его рецепторов VEGFR2. [58]

Известно, что эктопические очаги возникают в местах с наиболее активным кровоснабжением [39]. Эндометрий имеет ангиогенный потенциал и эндометриоидные очаги растут в областях с постоянным и обильным кровоснабжением [48]. В перитонеальной жидкости больных эндометриозом содержится большое количество проангиогенных факторов, таких, как VEGF, IL8, плацентарный фактор роста, а также сниженное количество антиангиогенных факторов [34;42]. Проангиогенные факторы секретируются эндометриоидными гетеротопиями и перитонеальными макрофагами. В исследовании Malaguarnera L. et al. (2004) показано, что под действием пролактина на макрофаги происходит увеличение синтеза VEGF [15;41].

Необходима стратегия таргетного воздействия на процессы ангиогенеза. Эта стратегия основана на факте, что повышенный уровень VEGF высвобождается перитонеальными макрофагами у женщин с эндометриозом [43] и на положительной корреляции между тяжестью заболевания и секрецией VEGF в перитонеальной жидкости [40;56].

Таким образом, можно предположить, что угнетение активности факторов ангиогенеза способно подавлять рост очагов эндометриоза. Одной из групп препаратов, подавляющих ангиогенез, являются препараты агонистов дофамина.

1.6. Агонисты дофамина как перспективное направление в лечении эндометриоза

Лечение эндометриоза является серьезной проблемой в современной гинекологии. Без медицинского вмешательства зрелые эндометриоидные очаги прогрессируют в течение более чем 6 месяцев [26]. Диагностическая лапароскопия является единственным надежным методом диагностики и

также служит основным методом лечения эндометриоза. Хирургическое лечение обеспечивает временное улучшение состояния, однако, эндометриоз характеризуется рецидивирующим течением у 75% женщин в течение 2 лет с момента постановки диагноза [49].

Наиболее эффективным подходом к лечению считается комбинация хирургического и терапевтического методов. Медикаментозная терапия направлена на снижение продукции эстрогенов с помощью препаратов агонистов ГнРГ, антагонистов ГнрГ, ингибиторов ароматазы, а также на торможение биологического эффекта эстрогенов с помощью препаратов андрогенов с антигонадотропным эффектом [6;9]. Все перечисленные препараты обладают нежелательными побочными эффектами, такими, как снижение минеральной плотности костной ткани и риск развития остеопороза, нейровегетативные симптомы, связанные с дефицитом эстрогенов и наступлением ранней менопаузы, андрогензависимая дермопатия, что не позволяет длительное их использование. Поэтому, необходим поиск новых методов терапии с меньшими побочными эффектами и с возможностью длительного применения.

Агонисты дофамина – препараты, которые, воздействуя на дофаминовые рецепторы, имитируют действие дофамина и вызывают те же фармакологические эффекты.

Среди агонистов дофамина на сегодняшний день выделяют следующие группы препаратов [6;9]:

- Производные алкалоидов спорыньи
 - Препараты 2-бром- α -эргокриптина (бромокриптин);
 - Препараты 2-бром- α -эргокриптина и 2-бром- β -эргокрептина мезилата;
 - Каберголин.
- Производные трициклических бензогуанолинов (неэрголиновые)
 - Норпролак.

В исследовании Basu S. et al.(2004) было проведено детальное изучение молекулярных механизмов действия каберголина и его влияние на рост и развитие эндометриоидных гетеротопий в экспериментах на мышах [13]. Лабораторным животным подсаживали на брюшину эндометриоидные гетеротопии, полученные при операциях у женщин по поводу наружного генитального эндометриоза. Такие мыши получали лечение каберголином в дозировке 0,5 и 0,1 мг ежедневно в течение 14 дней. Группу контроля составляли мыши, получавшие плацебо. В качестве конечных точек исследования оценивались размеры очагов, клеточная пролиферация (Ki67), активность ангиогенеза, фосфорилирование VEGFR, а также экспрессия генов, регулирующих ангиогенез. Было обнаружено значительное количество активных очагов эндометриоза у животных, получавших лечение каберголином, а также значительное снижение ангиогенеза и изменения в экспрессии генов ангиогенеза. Что касается степени фосфорилирования VEGFR2, то она оказалась значительно ниже у мышей, получавших каберголин. [13]

В своём исследовании Delgado-Rosas F. et al.(2011) сравнивали эффективность применения эрголиновых и неэрголиновых агонистов дофамина в экспериментах на мышах. Модель эндометриоза была схожей с таковой в исследовании, описанном выше. Одна группа мышей получала 0,5 мг/сут каберголина, другая – 200 мкг/сут хинаголида в дозировке 50 мкг/сут и 200 мкг/сут в течение 14 дней. В качестве конечных точек исследования оценивались размеры очагов, клеточная пролиферация (Ki67), ангиогенез, фосфорилирование рецепторов VEGF и экспрессия генов ангиогенеза. По данным этого исследования не было выявлено значимых различий в эффективности обоих препаратов, что говорит о возможности применения обеих групп препаратов для лечения наружного генитального эндометриоза. [20]

В исследовании Ercan C. et al.(2015) на мышах была показана одинаковая эффективность в использовании агонистов ГнРГ и агонистов дофамина для уменьшения размеров очагов эндометриоза [21].

Успешный опыт экспериментального применения препаратов агонистов дофамина на животных инициировал начало клинических исследований у женщин с эндометриозом. В исследовании Gomez R. et al. (2011) приняли участие 9 женщин с эндометриозом и гиперпролактинемией. После первой лапароскопической операции женщины получали хинаголид в титруемой дозе 25-75 мкг/сут в течение 18-20 недель. Во время повторной лапароскопии были удалены оставшиеся участки эндометриоидных гетеротопий. Удаленные очаги поражения были подвергнуты гистологическому анализу, иммуногистохимическому исследованию ангиогенеза, а также был проведён количественный анализ про- и антиангиогенных факторов. По итогам исследования было обнаружено уменьшение очагов поражения на 69,5% и полное исчезновение очагов эндометриоза в 35% [26]. Кроме этого, было зафиксировано снижение ангиогенеза, усиление фибринолиза и уменьшение медиаторов воспаления.

В проспективном рандомизированном исследовании Namid A. et al. (2014) было проведено сравнение эффективности агониста дофамина и агониста ГнРГ. 140 женщин с эндометриозом были разделены на две группы, в числе которых 71 женщина получала каберголин в дозе 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 12 недель, а 69 женщин – трипторелин в дозе 3,75 мг 1 раз в месяц в течение 3 месяцев. По итогам данного исследования у 64,7 % женщин, получавших каберголин, и у 21,7 % женщин, проходивших лечение агонистом ГнРГ, наблюдалось уменьшение очагов эндометриоза по данным УЗИ более чем на 25% [31].

Существуют данные, демонстрирующие, что применение препаратов агонистов дофамина не сопровождается проявлением нежелательных побочных эффектов и является безопасным, и, таким образом, может длительно применяться [53].

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

В исследование были включены 47 женщин репродуктивного возраста, из которых основную группу составили 35 женщин с диагнозом НГЭ I-III степени распространённости по пересмотренной классификации Американского общества фертильности (r-AFS). Все женщины проходили стационарное лечение в ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта». Критериями включения в основную группу явились: возраст от 18 до 45 лет, наличие НГЭ, подтверждённого при лапароскопии и гистологическом исследовании.

Группу контроля составили 12 женщин, у которых при обследовании в научно-поликлиническом отделении ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» по поводу бесплодия не было выявлено гинекологических заболеваний. Критериями включения в группу контроля явились: возраст от 18 до 45 лет, отсутствие гинекологических заболеваний на момент обращения и в анамнезе.

Критериями исключения из исследования явились следующие факторы:

- Гиперпролактинемия, обусловленная церебральными причинами (пролактинома), заболеваниями щитовидной железы, беременностью и лактацией в настоящий момент или в течение предшествующих 12 месяцев;
- Приём агонистов дофамина и гормональных препаратов в течение предшествующих 12 месяцев и на момент включения в исследование;
- Тяжёлая соматическая патология (тяжёлые заболевания сердечно-сосудистой системы; выраженный болевой синдром, обусловленный другими причинами; декомпенсированный сахарный диабет и др.).

Женщинам основной группы была проведена лапароскопия с биопсией эндометриоидных гетеротопий, а также гистероскопия с биопсией эндометрия. Женщинам группы контроля была проведена

лапароскопия с биопсией брюшины и гистероскопия с биопсией эндометрия. В обеих группах при взятии материала эндометрий соответствовал средней секреторной фазе менструального цикла.

2.2. Методы исследования

В исследовании применяли клинико-anamнестический, морфологический методы исследования, а также методы статистического анализа.

Клинико-anamнестический метод исследования включал в себя анализ жалоб больных, анамнеза гинекологического заболевания и анамнеза жизни, протоколов проведённых оперативных вмешательств.

Морфологические методы включали гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Срезы эндометрия и эндометриоидных гетеротопий окрашивали методом иммунофлуоресценции с применением специальных антител к рецепторам пролактина и дофамина. Исследование экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий проводили методом конфокальной микроскопии с использованием лазерного сканирующего конфокального микроскопа Olympus Fluoview FV-1000. Оценку экспрессии рецепторов пролактина и дофамина проводили по показателям относительной площади экспрессии, средней яркости и оптической плотности, используя программное обеспечение «Videotest Morphology 5.2».

Статистическую обработку данных проводили с использованием ресурса <http://www.medstatistic.ru>. Данные представлены в виде $M \pm SE$ (средняя арифметическая \pm ошибка средней арифметической). Статистическую значимость различий средних величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости (p) нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Составление специальных электронных таблиц, а также статистическую обработку материала проводили на ЭВМ с помощью программного пакета «Microsoft Office 2013».

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика исследуемых женщин

Данные, полученные в ходе исследования, позволили сформировать следующие две группы сравнения:

- основная группа – женщины с лапароскопическими и гистологическими признаками эндометриоза (n=35).
- группа контроля – женщины с бесплодием без гинекологических заболеваний (n=12).

В таблице 1 представлена клинико-anamнестическая характеристика всех женщин, включённых в исследование.

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток основной группы и группы контроля.

	Основная группа	Группа контроля	t	Уровень значимости «р»
Возраст, лет	32,57 ± 0,69	30,42 ± 1,03	1,73	<0,05
Возраст менархе, лет	13,40 ± 0,25	13,33 ± 0,31	0,18	<0,05
Продолжительность менструального кровотечения, дней	4,86 ± 0,24	5,35 ± 0,22	1,51	<0,05
Продолжительность менструального цикла, дней	29,30 ± 2,9	28,7 ± 3,54	0,13	<0,05

Возраст женщин основной группы в среднем составил 32,57±0,69 лет (от 25 до 41 года), группы контроля – 30,42±1,03 лет (от 23 до 35 лет). Статистически значимых различий между двумя группами по возрасту не обнаружено. Средний возраст менархе у женщин основной группы составил 13,40±0,25 лет, у женщин контрольной группы – 13,33±0,31 лет. Достоверных различий по возрасту наступления менархе в основной группе и группе контроля не выявлено. Продолжительность

менструального кровотечения в основной группе в среднем составила $4,86 \pm 0,24$, менструального цикла – $29,30 \pm 2,9$, у группы контроля – $5,35 \pm 0,22$ и $28,7 \pm 3,54$ соответственно. Достоверных различий по продолжительности менструального кровотечения и продолжительности менструального цикла у женщин основной группы и группы контроля не обнаружено.

Данные о степени распространённости НГЭ среди женщин основной группы представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение женщин основной группы по степени распространённости НГЭ.

Степень НГЭ	n=35	%
I	10	28,57
II	20	57,14
III	5	14,29

В основной группе наибольшую часть составили пациентки со II степенью распространения НГЭ (57,14%). Гораздо меньшую долю составили пациентки с НГЭ I степени (28,57%), а пациентки с НГЭ III степени, в свою очередь, составили 14,29% от общего числа женщин основной группы. Таким образом, большинство женщин с НГЭ, участвовавших в данном исследовании составили пациентки с II степенью распространённости.

Таблица 3. Распределение женщин основной группы по жалобам при обращении.

Жалобы	n=35	%
Отсутствие наступления беременности	32	91,4
Альгоменорея	12	34,3
Диспареуния	1	2,9
Межменструальные кровянистые выделения	2	5,7

При анализе жалоб пациенток основной группы при обращении в ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» (таблица 3), было выявлено, что у большинства пациенток (91,4%) имелись жалобы на отсутствие наступления беременности, у трети больных (34,3%) – на альгоменорею, у 2 пациенток (5,7%) встречались межменструальные кровянистые выделения, и у 1 пациентки (2,9%) имелись жалобы на диспареунию.

Одним из основных симптомов НГЭ является наличие болевого синдрома [10], в связи с чем был проведён анализ частоты встречаемости болевого синдрома при различной степени НГЭ.

Таблица 4. Распределение женщин с болевым синдромом по степени распространенности НГЭ

Степень НГЭ	n=12
I степень	4
II степень	4
III степень	4

Как показано в таблице 4, среди женщин с болевым синдромом в равных долях встречаются женщины с разной степенью

распространённости НГЭ. Таким образом, можно предположить, что степень НГЭ не влияет на наличие болевого синдрома.

Таблица 5. Распределение женщин основной группы по первичности выявления заболевания.

	n=35	%
НГЭ, впервые выявленный	34	97,14
НГЭ, рецидив	1	2,86

Исходя из таблицы 5, среди обследованных женщин рецидив НГЭ имела 1 пациентка (2,86%), остальные 34 пациентки (97,14%) были с впервые выявленным эндометриозом.

В виду того, что гиперпролактинемия может быть ассоциирована с эндометриозом [11], был проанализирован уровень пролактина в крови пациенток основной группы.

Таблица 6. Распределение женщин основной группы по наличию гиперпролактинемии (уровень пролактина >500 мМЕ/л).

	n=35	%
Гиперпролактинемия	6	17,1
Нормальный уровень пролактина в крови	29	82,9

Как показано в таблице 6, гиперпролактинемия выявлялась у 17,1% женщин основной группы.

Самой частой жалобой пациенток основной группы явилось отсутствие наступления беременности. Известно, что некоторые формы эндометриоза часто приводят к бесплодию [11;18]. В связи с этим был проведён анализ репродуктивного анамнеза обследованных женщин, в результате которого, согласно таблице 7, общее число женщин с бесплодием составило 31 (88,57%), из которых с первичным бесплодием –

16 (51,62%), а с вторичным – 15 пациенток (48,38%). В свою очередь, среди женщин с вторичным бесплодием, у 13 пациенток (41,93%) имелись роды в анамнезе, а у 2 пациенток (6,45%) беременность закончилась самопроизвольным выкидышем.

Таблица 7. Распределение пациенток основной группы по репродуктивному анамнезу

		n=35	%
Всего женщин с бесплодием		31	88,57
Женщины с первичным бесплодием		16	51,62
Женщины с вторичным бесплодием: 15 женщин (48,38%)	Роды в анамнезе	13	41,93
	Выкидыш в анамнезе	2	6,45

Таблица 8. Распределение видов бесплодия у женщин основной группы по длительности бесплодия

	Первичное бесплодие		Вторичное бесплодие	
	(n=16)	%	(n=15)	%
<2 лет	6	37,50	9	60
2-3 лет	5	31,25	5	33,33
3-5 лет	2	12,50	-	-
>5 лет	3	18,75	1	6,67

Как следует из таблицы 8, среди женщин с первичным бесплодием у 6 пациенток (37,5%) длительность бесплодия составила менее 2 лет, у 5 женщин (31,25%) – в промежутке от 2 до 3 лет, у 2 (12,5%) – в промежутке от 3 до 5 лет, и у 3 женщин (18,75%) анамнез бесплодия составил более 5 лет. Среди женщин с вторичным бесплодием, у 9 пациенток (60%) длительность бесплодия составила менее 2 лет, у 5 женщин (33,33%) – в

промежутке от 2 до 3 лет, и у 1 женщины (6,67%) анамнез бесплодия составил более 5 лет.

Также был проведен анализ распределения женщин с бесплодием по распространённости НГЭ.

Таблица 9. Распределение женщин основной группы с бесплодием по степени распространённости НГЭ

Степень НГЭ	n=31	%
I	10	32,36
II	18	58,06
III	3	9,68

Как показано в таблице 9, среди пациенток с бесплодием, у 58,06% женщин диагностирован НГЭ II степени, у 32,36% – НГЭ I степени, и в 9,68% случаев – НГЭ III степени.

3.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий пациенток основной и контрольной групп

3.2.1. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов пролактина в ткани эндометрия и эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и группы контроля

На рисунках 1, 2, 3 представлены препараты эндометрия, эндометриоидной гетеротопии женщин основной группы и брюшины женщин группы контроля с экспрессией рецепторов пролактина.

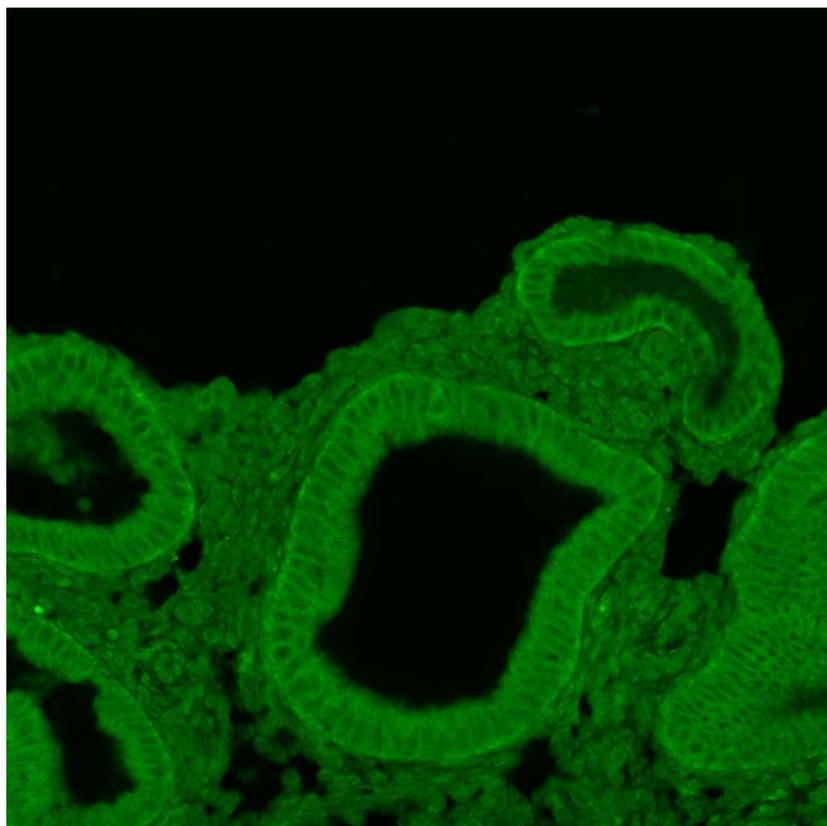


Рис. 1. Экспрессия рецепторов пролактина в эндометрии женщин основной группы

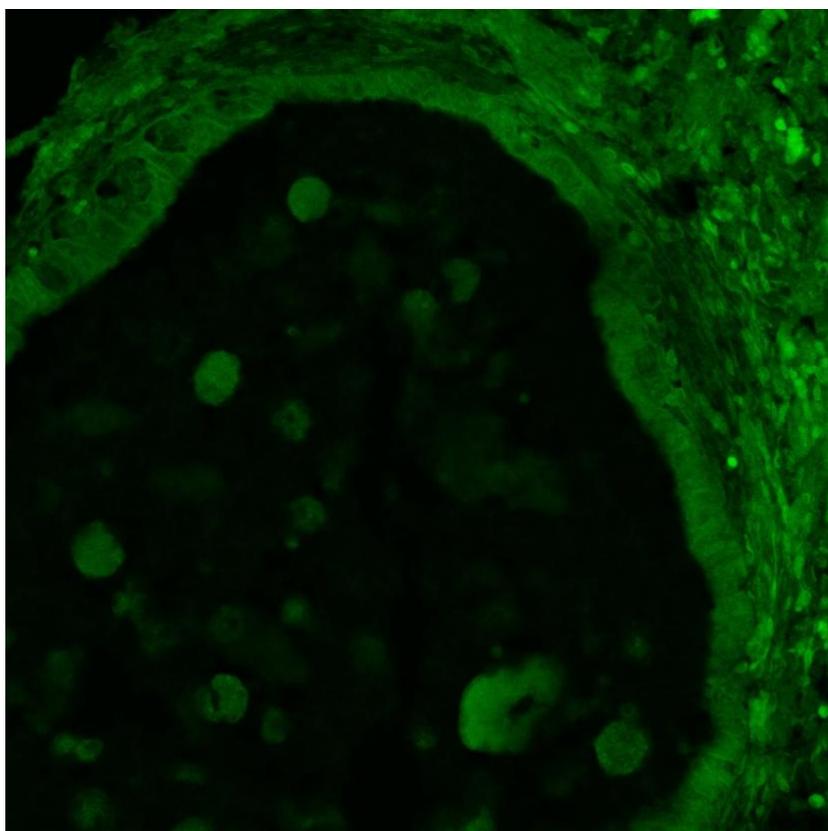


Рис. 2. Экспрессия рецепторов пролактина в эндометриоидной гетеротопии женщин основной группы

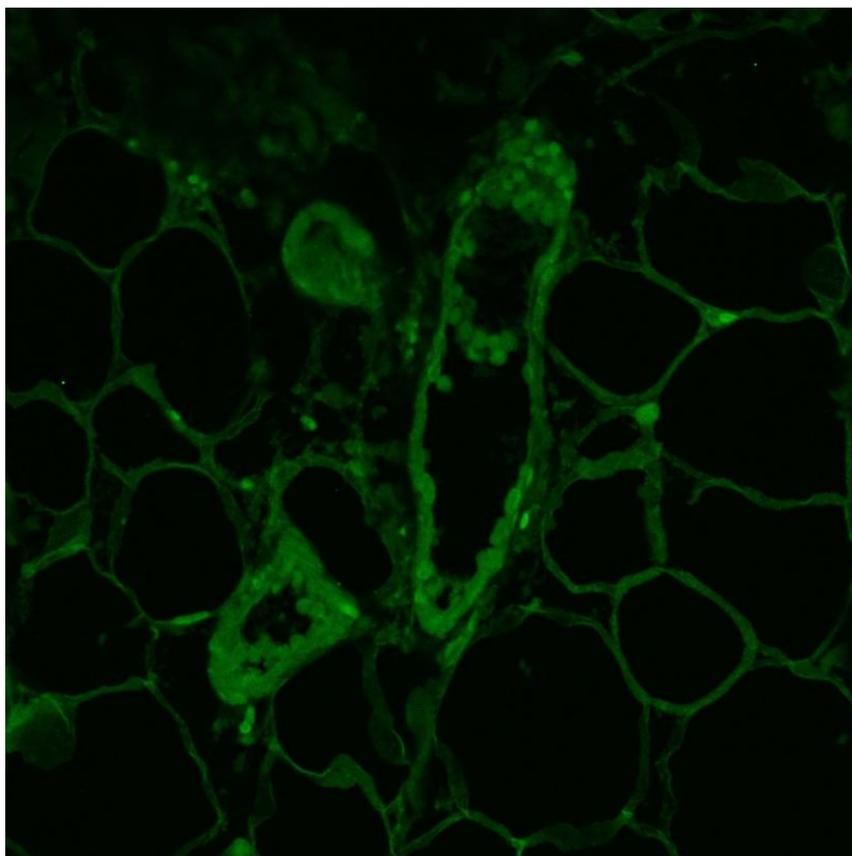


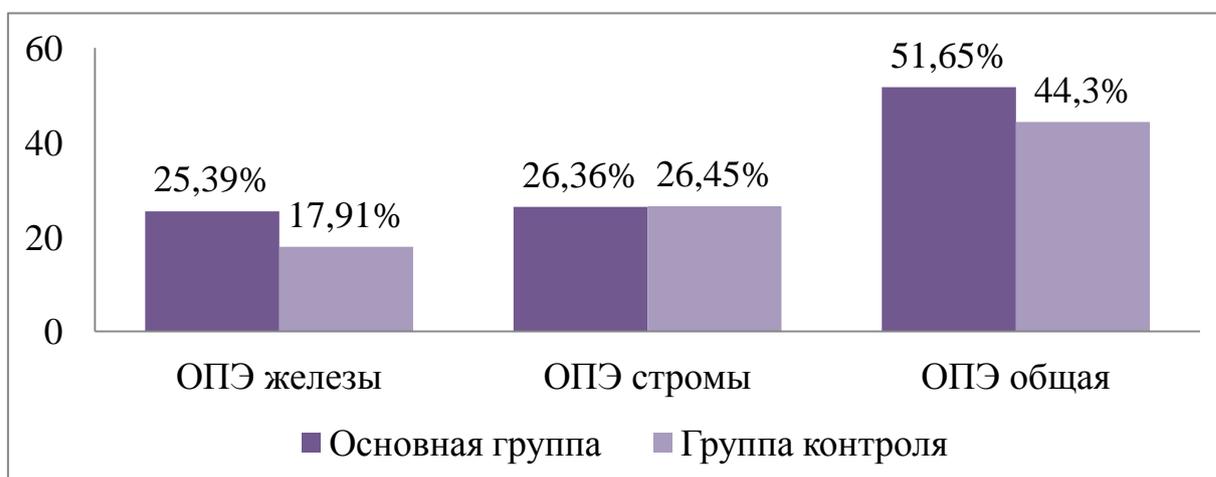
Рис. 3. Экспрессия рецепторов пролактина в брюшине женщин группы контроля

Проведённый анализ результатов микроскопии эндометрия женщин основной группы и группы контроля с определением экспрессии рецепторов пролактина выявил, что относительная площадь экспрессии рецепторов пролактина в железистом компоненте эндометрия основной группы достоверно выше, чем в железистом компоненте эндометрия контрольной группы ($t=2,74$, $p<0,05$). Достоверных различий показателей относительной площади экспрессии стромального компонента ($t=0,02$, $p>0,05$), средней яркости экспрессии ($t=0,48$, $p>0,05$), и оптической плотности экспрессии ($t=0,32$, $p>0,05$) не выявлено. Результаты анализа представлены в таблице 10 и на диаграмме 1.

Таблица 10. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов пролактина в эндометрии женщин основной группы и группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии железистого компонента (%)	25,39 ± 1,61	17,91 ± 2,21	<0,05
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	26,36 ± 1,61	26,45 ± 4,17	>0,05
Относительная площадь экспрессии общая (%)	51,65 ± 2,44	44,30 ± 4,84	>0,05
Средняя яркость (у.е.)	29,97 ± 1,02	29,01 ± 1,70	>0,05
Оптическая плотность (у.е.)	0,95 ± 0,01	0,96 ± 0,03	>0,05

Диаграмма 1. Относительная площадь экспрессии рецепторов пролактина в эндометрии женщин основной группы и группы контроля

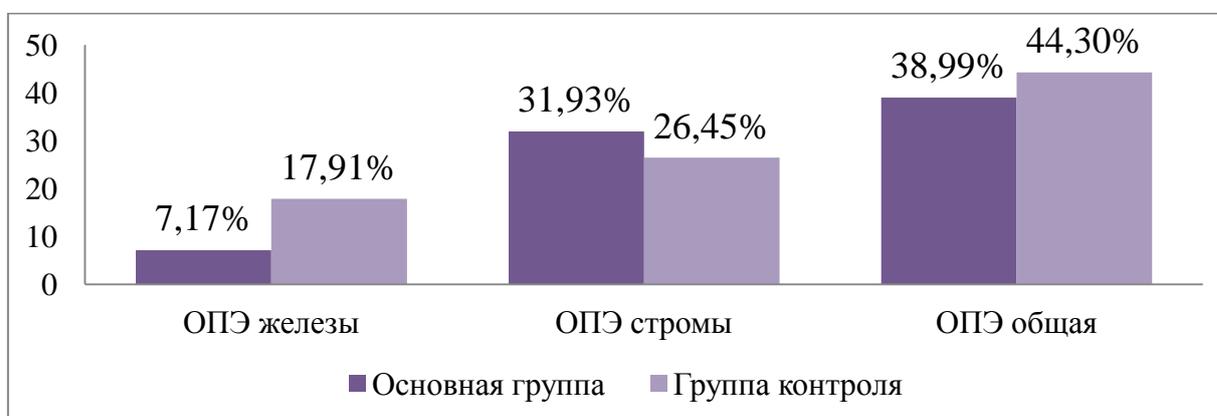


Проведённый анализ результатов микроскопии эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и эндометрия группы контроля с определением экспрессии рецепторов пролактина выявил, что относительная площадь экспрессии рецепторов пролактина в железистом компоненте эндометриоидных гетеротопий основной группы достоверно ниже, чем в железистом компоненте эндометрия контрольной группы ($t=4,16$, $p<0,05$). При этом показатели средней яркости экспрессии ($t=2,35$, $p<0,05$) и оптической плотности экспрессии ($t=2,21$, $p<0,05$) также имеют статистически значимые различия. Достоверных различий между показателем относительной площади экспрессии стромального компонента ($t=1,18$, $p>0,05$) не выявлено. Результаты анализа представлены в таблице 11 и на диаграмме 2.

Таблица 11. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов пролактина в эндометриодных гетеротопиях женщин основной группы и эндометрии группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии железистого компонента (%)	7,17 ± 1,33	17,91 ± 2,21	<0,05
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	31,93 ± 2,05	26,45 ± 4,17	>0,05
Относительная площадь экспрессии общая (%)	38,99 ± 2,83	44,30 ± 4,84	>0,05
Средняя яркость (у.е.)	24,59 ± 0,80	29,01 ± 1,70	<0,05
Оптическая плотность (у.е.)	1,03 ± 0,01	0,96 ± 0,03	<0,05

Диаграмма 2. Относительная площадь экспрессии рецепторов пролактина в эндометрии женщин основной группы и группы контроля



Проведённый анализ результатов микроскопии эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и брюшины группы контроля с определением экспрессии рецепторов пролактина не выявил достоверные различия показателей относительной площади экспрессии ($t=1,26$, $p>0,05$), средней яркости экспрессии ($t=2,07$, $p>0,05$) и оптической плотности экспрессии ($t=1,79$, $p>0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 12 и на диаграммах 3 и 4.

Таблица 12. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов пролактина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	$31,93 \pm 2,05$	$46,88 \pm 11,68$	$>0,05$
Средняя яркость (у.е.)	$23,59 \pm 0,80$	$22,10 \pm 0,90$	$>0,05$
Оптическая плотность (у.е.)	$1,03 \pm 0,01$	$1,07 \pm 0,02$	$>0,05$

Диаграмма 3. Относительная площадь экспрессии рецепторов пролактина в эндометриодных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля

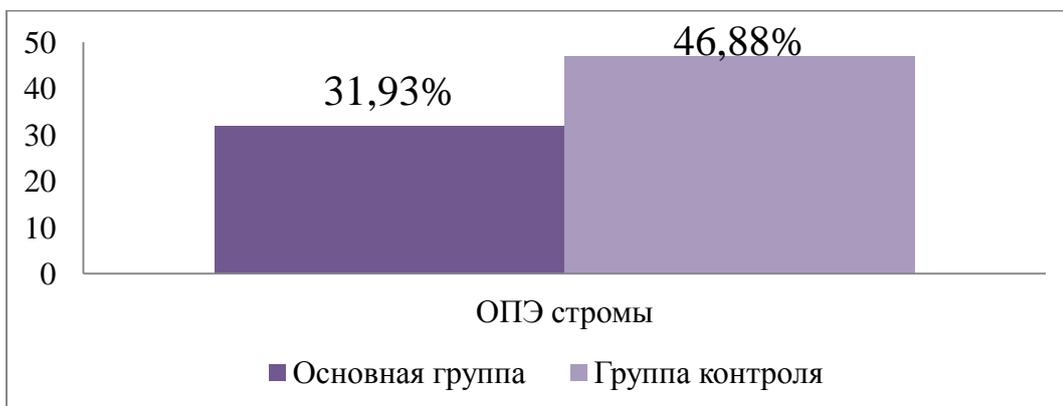
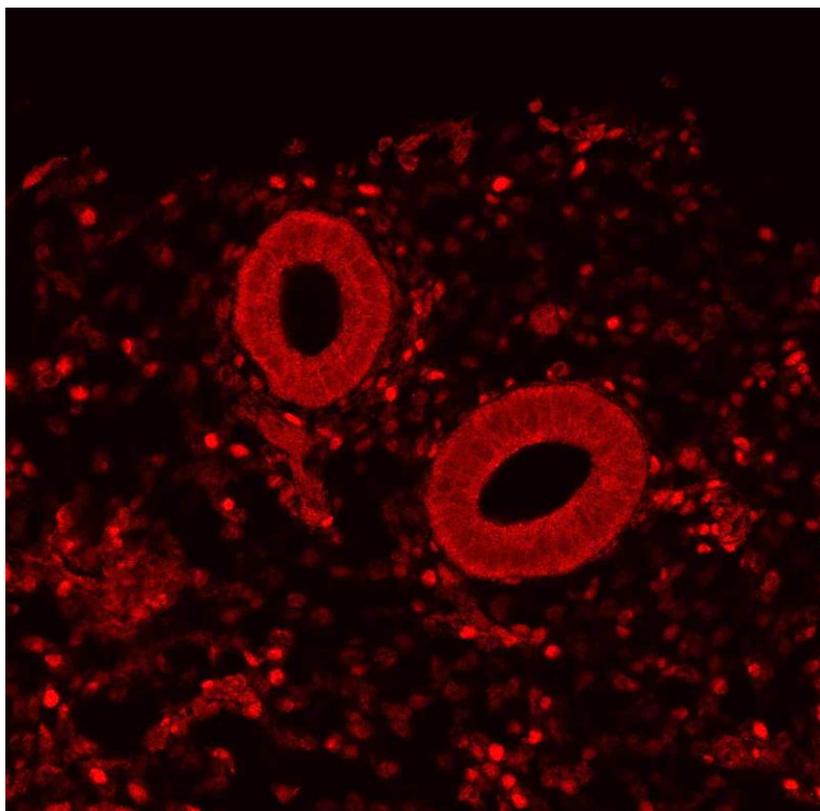


Диаграмма 4. Средняя яркость и оптическая плотность экспрессии рецепторов пролактина в эндометриодных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля

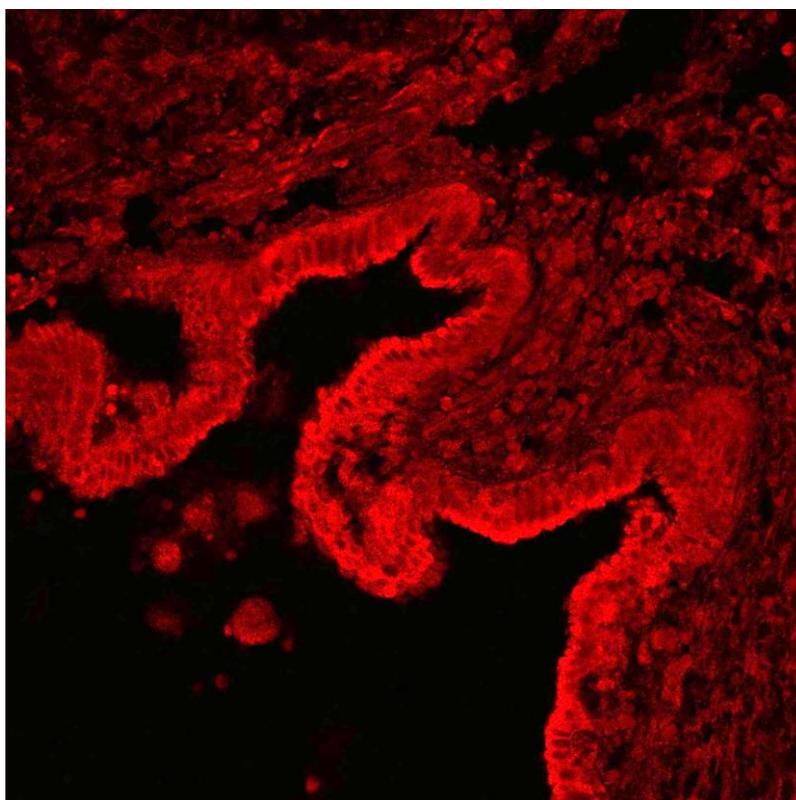


3.2.2. Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии рецепторов дофамина в ткани эндометрия и эндометриодных гетеротопий женщин основной группы и группы контроля

На рисунках 4, 5, 6 представлены препараты эндометрия, эндометриодной гетеротопии женщин основной группы и брюшины женщин группы контроля с экспрессией рецепторов дофамина.



**Рис. 4. Экспрессия рецепторов дофамина в эндометрии женщин
основной группы**



**Рис. 5. Экспрессия рецепторов дофамина в эндометриодной
гетеротопии женщин основной группы**

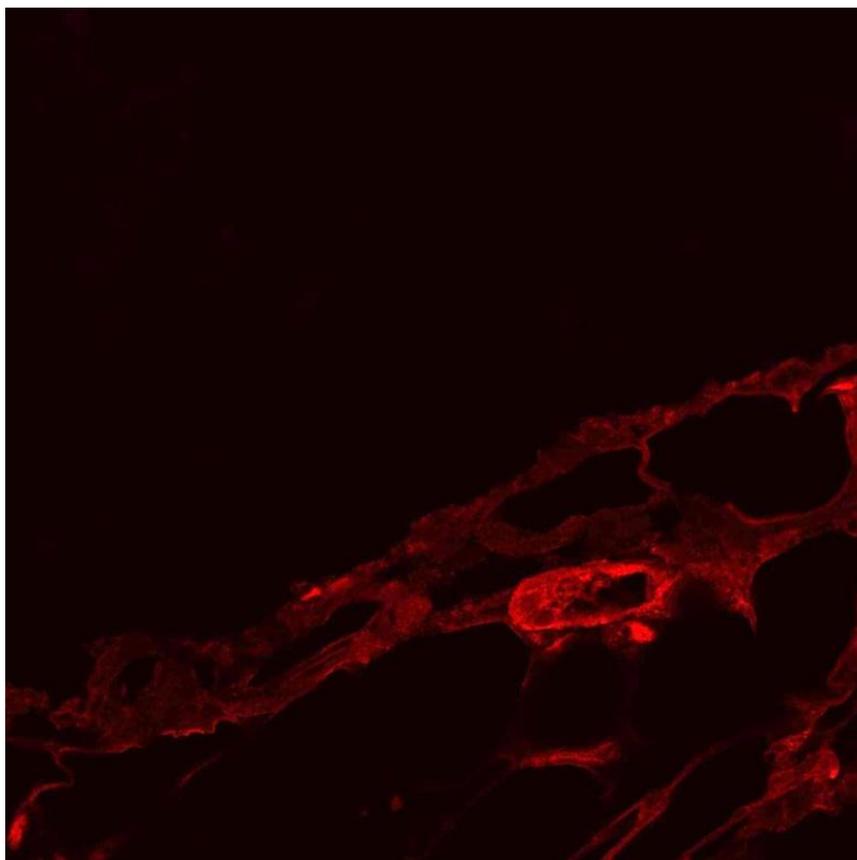


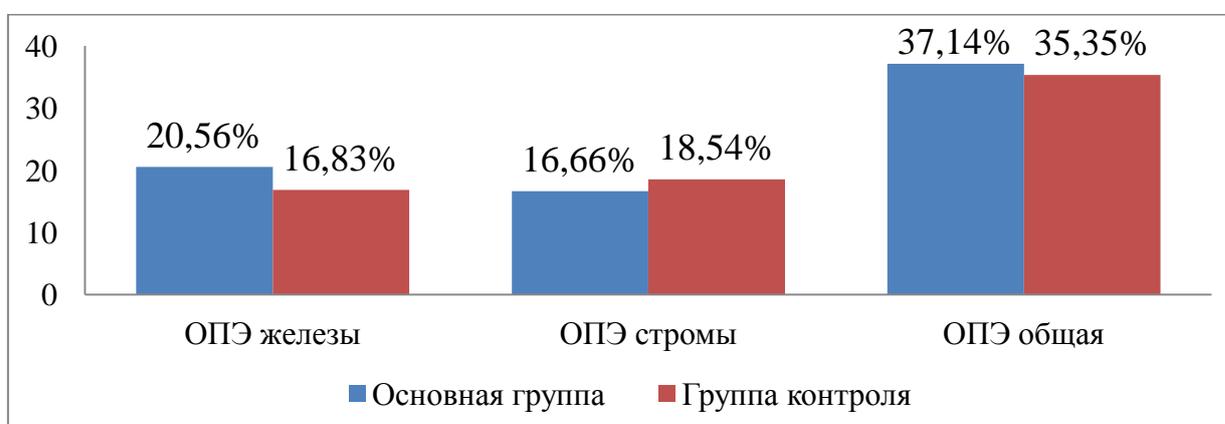
Рис. 6. Экспрессия рецепторов дофамина в брюшине женщин группы контроля

Проведённый анализ результатов микроскопии эндометрия женщин основной группы и группы контроля с определением экспрессии рецепторов дофамина не выявил достоверные различия показателей относительной площади экспрессии ($t=0,56$, $p>0,05$), средней яркости экспрессии ($t=1,25$, $p>0,05$) и оптической плотности экспрессии ($t=1,89$, $p>0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 13 и на диаграмме 5.

Таблица 13. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов дофамина в эндометрии женщин основной группы и группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии железистого компонента (%)	20,56 ± 1,43	16,83 ± 1,53	>0,05
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	16,66 ± 1,14	18,54 ± 1,60	>0,05
Относительная площадь экспрессии общая (%)	37,14 ± 1,89	35,35 ± 2,59	>0,05
Средняя яркость (у.е.)	11,40 ± 0,67	1,40 ± 0,03	>0,05
Оптическая плотность (у.е.)	12,82 ± 0,92	1,32 ± 0,03	>0,05

Диаграмма 5. Относительная площадь экспрессии рецепторов дофамина в эндометрии женщин основной группы и группы контроля

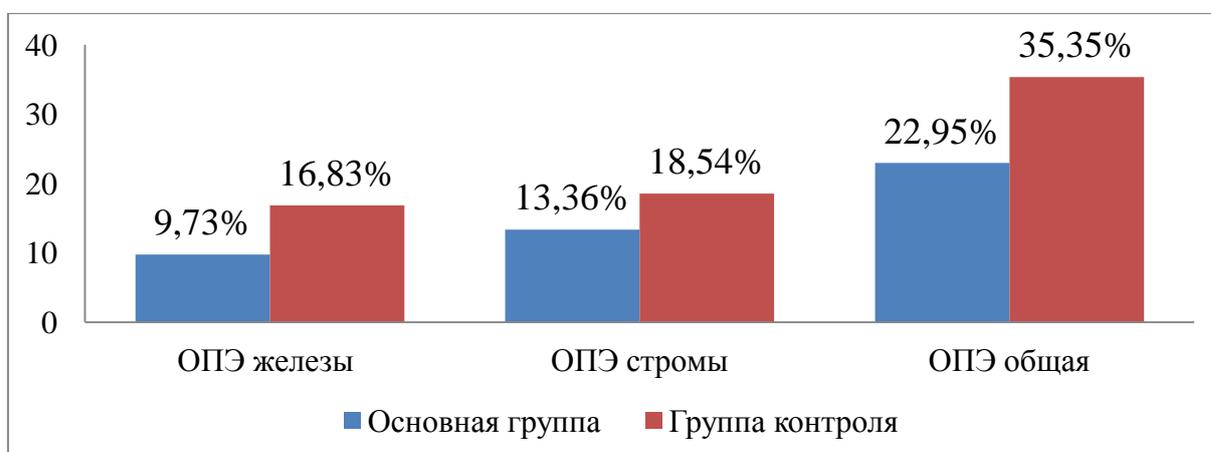


Проведённый анализ результатов микроскопии эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и эндометрия группы контроля с определением экспрессии рецепторов дофамина выявил, что все показатели экспрессии эндометриоидных гетеротопий основной группы, а именно относительная площадь экспрессии железистого компонента ($t=3,27$, $p<0,05$), относительная площадь экспрессии стромального компонента ($t=2,63$, $p<0,05$), средняя яркость экспрессии ($t=3,31$, $p<0,05$), достоверно ниже, чем в эндометрии контрольной группы. Оптическая плотность экспрессии в ткани эндометриоидных гетеротопий достоверно выше, чем в эндометрии группы контроля ($t=4,01$, $p<0,05$), т.к. имеет обратную пропорциональную зависимость от показателя средней яркости экспрессии. Результаты анализа представлены в таблице 14 и на диаграмме 6.

Таблица 14. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и эндометрии группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии железистого компонента (%)	9,73 ± 1,54	16,83 ± 1,53	<0,05
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	13,36 ± 1,15	18,54 ± 1,60	<0,05
Относительная площадь экспрессии общая (%)	22,95 ± 2,07	35,35 ± 2,59	<0,05
Средняя яркость (у.е.)	9,27 ± 0,55	12,82 ± 0,92	<0,05
Оптическая плотность (у.е.)	1,49 ± 0,03	1,32 ± 0,03	<0,05

Диаграмма 6. Относительная площадь экспрессии рецепторов дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и эндометрии группы контроля



Проведённый анализ результатов микроскопии эндометриоидных гетеротопий женщин основной группы и брюшины группы контроля с определением экспрессии рецепторов дофамина выявил, что относительная площадь экспрессии стромального компонента эндометриоидных гетеротопий достоверно ниже по сравнению с брюшиной группы контроля ($t=3,27$, $p<0,05$). Достоверных различий показателей средней яркости экспрессии ($t=0,92$, $p>0,05$) и оптической плотности экспрессии ($t=1$, $p>0,05$) не выявлено. Результаты анализа представлены в таблице 15 и на диаграммах 7 и 8.

Таблица 15. Иммуногистохимические показатели экспрессии рецепторов дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля

Показатели экспрессии	Основная группа	Группа контроля	Уровень значимости «р»
Относительная площадь экспрессии стромального компонента (%)	$13,36 \pm 1,15$	$22,79 \pm 2,64$	$<0,05$
Средняя яркость (у.е.)	$9,27 \pm 0,55$	$10,22 \pm 0,87$	$>0,05$
Оптическая плотность (у.е.)	$1,49 \pm 0,03$	$1,44 \pm 0,04$	$>0,05$

Диаграмма 7. Относительная площадь экспрессии рецепторов дофамина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля

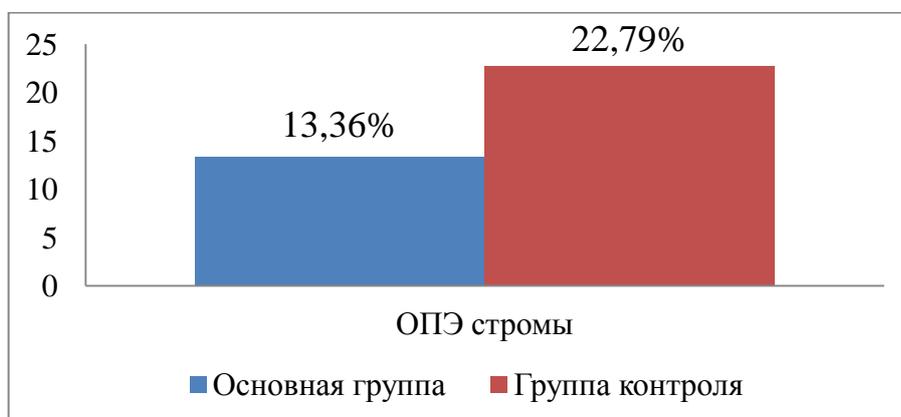
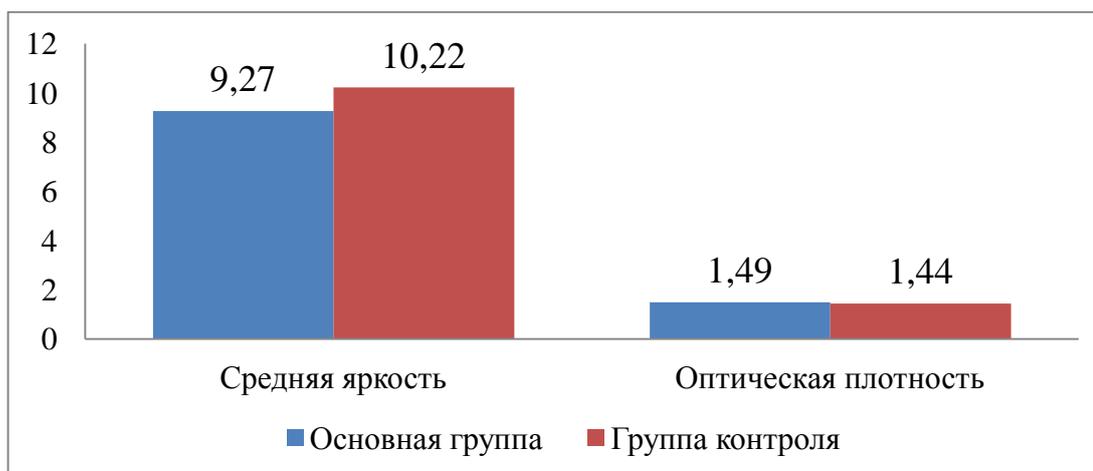


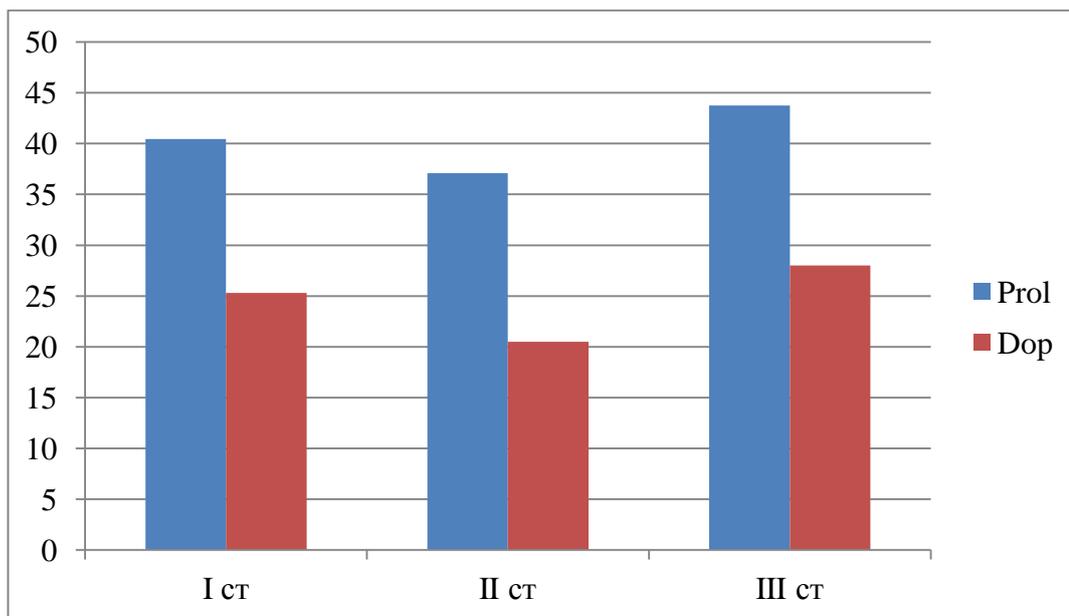
Диаграмма 8. Средняя яркость и оптическая плотность экспрессии рецепторов пролактина в эндометриоидных гетеротопиях женщин основной группы и брюшине группы контроля



Далее был проведён анализ у пациенток основной группы между показателями относительной площади экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в гетеротопиях со степенью распространённости НГЭ. В результате не было выявлено достоверных различий между экспрессией рецепторов пролактина и дофамина и различными степенями распространённости НГЭ. Таким образом, связь между показателями

экспрессии рецепторов и степенью распространенности НГЭ не выявлена. Результаты анализа представлены на диаграмме 9.

Диаграмма 9. Площадь экспрессии рецепторов пролактина и дофамина в эндометриоидных гетеротопиях в зависимости от степени НГЭ



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наружный генитальный эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Лечение эндометриоза является серьезной проблемой в современной гинекологии. Хирургическое вмешательство по-прежнему является методом выбора и проводится с целью удаления очагов эндометриоза, однако, вероятность рецидива заболевания высока и составляет 21,5% в первые 2 года и 40-50% в первые 5 лет от начала заболевания [10]. На сегодняшний день не существует препарата, который мог бы эффективно избавиться от заболевания или предотвратить его возникновение без нежелательных побочных эффектов. В связи с этим оправдано дальнейшее изучение патофизиологии эндометриоза и поиск новых возможностей медикаментозной терапии.

Из литературы известно о наличии рецепторов пролактина и дофамина во многих тканях, включая эндометрий [6]. Активно обсуждается роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза и возможность применения агонистов дофамина в лечении заболевания. Эффективность применения данных препаратов показана в экспериментальных работах, но для лечения женщин, страдающих эндометриозом, использование ограничено, в связи с чем тема экспрессии рецепторов в эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях несомненно актуальна.

Обнаружение рецепторов пролактина и дофамина не только в эндометрии, но и в эндометриоидных гетеротопиях доказывает морфологическое сходство этих тканей. Подтверждается участие пролактина и дофамина в физиологических процессах, происходящих в эндометрии, а также возможная роль в патогенезе эндометриоза в связи с наличием экспрессии и в эндометриоидных гетеротопиях. Основные эффекты дофамина заключаются в снижении ангиогенеза, уменьшении

размеров эндометриоидных очагов, снижении выделения медиаторов воспаления [26].

Данные о наличии рецепторов пролактина и дофамина в эндометриоидных гетеротопиях, полученные в работе, подтверждают патогенетически обоснованное применение агонистов дофамина в терапии женщин, больных эндометриозом. Наличие регресса эндометриоидных очагов, описанное в недавних экспериментальных исследованиях [21;26;31], а также отсутствие побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией, делают данные препараты предметом интересов в современной терапии эндометриоза. Безусловно, в дальнейшем необходимо продолжение исследования для уточнения взаимосвязи экспрессии данных рецепторов, различий экспрессии в разных по активности очагах эндометриоза, а также эффективности препаратов дофамина у женщин с НГЭ в многоцентровых исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Основными жалобами при обращении пациенток с НГЭ являются бесплодие, болевой синдром и нарушения менструального цикла. У 17,1% женщин с НГЭ определяется гиперпролактинемия.
2. В эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях женщин с НГЭ, в эндометрии и биоптатах брюшины женщин группы контроля определяется экспрессия рецепторов пролактина и дофамина.
3. Экспрессия рецепторов пролактина в железистом компоненте эндометрия женщин с НГЭ выше, чем в эндометрии женщин группы контроля. Достоверные различия в экспрессии рецепторов дофамина в эндометрии отсутствуют.
4. Эндометриоидные гетеротопии характеризуются пониженной экспрессией рецепторов пролактина в железистом компоненте и рецепторов дофамина в железистом и стромальном компонентах в сравнении с эндометрием женщин группы контроля.
5. Очаги эндометриоза характеризуются пониженной экспрессией рецепторов дофамина в стромальном компоненте в сравнении с брюшиной женщин группы контроля. Достоверные различия показателей экспрессии рецепторов пролактина в эндометриоидных гетеротопиях женщин с НГЭ и брюшине женщин группы контроля отсутствуют.
6. Связь между показателями экспрессии рецепторов пролактина и дофамина и степенью распространенности НГЭ не определяется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцева Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.: Триада-Х, 2004. – 304с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432с.
4. Иловайская И.А., Марова Е.И. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 42–46.
5. Кононов А.В., Мозговой С.И., Мозговая Е.И. и др. Эндометриоз: теории происхождения // Омский научный вестник. - 2008; - №1. – С. 32-36.
6. Молотков А.С., Ярмолинская М.И. Значение пролактина в патогенезе генитального эндометриоза и возможности терапии агонистами дофамина. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015; 15(6); 42-47.
7. Панков Ю.А. Новые системы проведения сигналов в механизмах гормональной регуляции // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 2. – С. 3–8.
8. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 528 с.
9. Сулова Е.В., Ярмолинская М.И., Потин В.В. Роль пролактина и дофамина в патогенезе эндометриоза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016; 65(3):52-63
10. Adamson GD, Nelson HP. Surgical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 375-409.

11. Arumugam K. Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J Pathol.* 1991;13:43-5.
12. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Jul;286(1):99-103.
13. Basu S, Sarkar C, Chakroborty D, et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res.* 2004;64:5551-55.
14. Ben-Jonathon N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocr Rev.* 1996;17:639-69.
15. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction* 2006; 132: 501–519.
16. Canfield J, Sivaprasad U, Brooks LC. Mechanism for ordered receptor binding by human prolactin. *Biochemistry.* 2004;43(2):13755-65.
17. Cramer D, Epidemiology of Endometriosis. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis.* New York: Alan R. Liss Inc.; 1987. P. 43-4.
18. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res.* 2001;33:216-20.
19. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, et al. Prolactin and growth hormone secretion after thyrotrophinreleasing hormone infusion and dopaminergic (DA2) blockade in infertile patients with minimal/mild Endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(4):960-5.

20. Delgado-Rosas F, Gomez R, Ferrero H, et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction*. 2011;142:745-55.
21. Ercan CM, Kayaalp O, Cengiz M, et al. Comparison of efficacy of bromocriptine and cabergoline to GnRH agonist in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5):1103-11.
22. Esmailzadeh S, Mirabi P, Basirat Z, Zeinalzadeh M, Khafri. Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran J Reprod Med* 2015; Vol. 13. No. 3: 155-160
23. Freeman ME, Kanycska B, Lerant A, et al. Prolactin: Structure, Function, and Regulation of Secretion. *Physiol Rev*. 2000;80(4):1523-631.
24. Frey GH. The familial occurrence of endometriosis; report of five instances and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 1957. 73(2):418–421
25. Gilabert-Estelles J, Estelles A, Gilabert J, Castello R, Espana F, Falco C, Romeu A, Chirivella M, Zorio E, Aznar J. Expression of several components of the plasminogen activator and matrix metalloproteinase systems in endometriosis. *Human Reproduction*, 2003, vol. 18, pp. 1516-1522.
26. Gomez R, Abad A, Delgado F, et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril*. 2011;95(3):882-88.
27. Gregorion G, Bakes P, Vitoratos N, et al. Evaluation serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 1999;48: 48-51.
28. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update* 2009; 15:441–461.

29. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez J. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reproductive BioMedicine*, 2006, vol. 13, is. 1, pp. 126–134.
30. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Endometriosis in monozygotic twins. *Fertility and Sterility*, 1997, vol. 68, pp. 941–942.
31. Hamid AM, Madkour WA, Moawad A, et al. Does Cabergoline help in decreasing endometrioma size compared to LHRH agonist? A prospective randomized study. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(4): 677-82.
32. Hayashi N, Taketani Y, Mizuno M. Relationship between luteal function and prolactin in infertile women with endometriosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1989;41:1720.
33. Kebebian JW, Caine DB. Multiple receptors for dopamine. *Nature*. 1979;277:93-96.
34. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod. Update*. 2007;13:331-42.
35. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN 2001 Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 75:1-10
36. Lima AP, Moura MD, Rosa A.M, Silva. Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(8):1121-7.
37. Maaskant RA, Bogic LV, Gilger S, et al. The human prolactin receptor in the fetal membranes, decidua, and placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:396-405.
38. Machida T, Taga M, Minaquchi H. Prolactin secretion in endometriotic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997;72:89-92.
39. Madauss KP, Grygielko ET, Deng SJ, et al. A structural and in vitro characterization of asoprisnil: a selective progesterone receptor modulator. *Mol Endocrinol*. 2007;21(5):1066-81.

40. Mahnke JL, Dawood MY, Huang JC. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 73:166–170.
41. Malaguarnera L, Imbesi RM, Scuto A, et al. Prolactin increases HO-1 expression and induces VEGF production in human macrophages. *J Cell Biochem.* 2004;93:197-206.
42. Matsuzaki S, Canis M, Murakami T, et al. Immunohistochemical analysis of the role of angiogenic status in the vasculature of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76:712-16.
43. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, Smith SK. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996; 98:482–489.
44. Missale C, Russel S, Robinson SW, et al. Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews.* 1998;1:189-225.
45. Moawad NS, Caplin A. Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health* 2013; 5: 753-763.
46. Muse K WE, Jawal MJ. Prolactin hyperstimulation in response to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 38: 419-422
47. Nilsson C, Eriksson E. Partial dopamine D2 receptor agonists antagonize prolactin-regulating D2 receptors in a transfected clonal cell line (GH4ZR7). *Eur J Pharmacol.* 1992;218:205-11.
48. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:681–684.
49. Novella-Maestre E., Carda C., Noguera I., Ruiz-Sauri A., Antonio Garcia-Velasco J., Simon C., Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of

- angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Human Reproduction*, 2009, 24: 1025–1035
50. Novella-Maestre E, Carda C, Ruiz-Sauri A, et al. Identification and Quantification of Dopamine Receptor 2 in Human Eutopic and Ectopic Endometrium: A Novel Molecular Target for Endometriosis Therapy. *Biology of Reproduction*. 2010;83: 866-73.
51. Panidis D, Vavilis D, Rouso D, et al. Provocative tests of prolactin before, during and after long-term Danazol treatment in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1992;6:19-24.
52. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, Shu Y, Yu J, Taylor RN. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Feb 14
53. Ricci E, Parazzini F, Motta T, Ferrari CI, Colao A, Clavenna A, et al. Pregnancy outcome after cabergoline treatment in early weeks of gestation. *Reprod Toxicol* 2002;16:791–3.
54. Schragger S, Falleroni J, Edgoose J. Evaluation and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician* 2013; 87: 107-113.
55. Scutiero G1, Iannone P1, Bernardi G1, Bonaccorsi G1, Spadaro S2, Volta CA2, Greco P1, Nappi L3. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017.
56. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3112–3118.
57. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of Natural Killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Current Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 18, is. 2, pp. 200–208.

58. Soares SR, Martinez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril*. 2012;98(3).
59. Varma R. et al. Endometriosis and the neoplastic process. // *Reproduction*. – 204. Vol. 127. 293-304.
60. Vinatier D., Orazi G., Cosson M. Theories of endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2001. 21-34.
61. Wang H, Gorpudolo N, Behr B. The role of prolactin-and endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64: 542-547.